

Urticária crônica na infância: como tratar?

Chronic urticaria in childhood: how to treat?

Priscilla Filippo Alvim de Minas Santos^{1,2}, Gabriela Andrade Coelho Dias¹, Eduardo Costa F. Silva¹

¹ Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Alergia e Imunologia, Serviço de Alergia e Imunologia - Rio de Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil.

² Hospital Municipal Jesus, Ambulatório de Especialidades - Rio De Janeiro - Rio de Janeiro - Brasil.

Palavras-chave:

Angioedema; Criança; Urticária Crônica.

Keywords:

Angioedema; Child; Chronic Urticaria.

Resumo

Introdução: A urticária crônica pode acometer todas as idades com prevalência baixa na infância. O tratamento correto é importante para evitar efeitos adversos desnecessários. **Objetivo:** Relatar caso de criança com urticária crônica espontânea (UCE) com efeitos adversos por tratamento inadequado. **Descrição do caso:** Menino, 8 anos, apresentou UCE com duração superior a 6 semanas. Procurou atendimento médico em emergência várias vezes, sendo prescritos anti-histamínicos (anti H1) de primeira geração associado a corticosteróide oral que foram mantidos por 4 meses, evoluindo com efeitos colaterais pela corticoterapia. Foi avaliado por alergista e os exames complementares demonstraram supressão adrenal. Iniciou tratamento com anti-H1 de segunda geração em dose quatro vezes acima da dose licenciada, reduzindo gradualmente o corticoesteróide e após 2 anos, de acompanhamento apresenta controle dos sintomas em uso de desloratadina em dose padronizada. **Comentários:** O uso de anti-H1 de segunda geração é a primeira escolha no tratamento da urticária crônica. No caso de insucesso, a dose pode até ser quadruplicada. Se não ocorrer controle, a terceira etapa é a adição de omalizumabe para crianças acima de 12 anos. A quarta etapa é a inclusão de ciclosporina. O uso de corticosteróides está restrito a cursos curtos nas exacerbações.

Abstract

Introduction: Chronic urticaria can affect all ages and the prevalence is low in childhood. **Introduction:** Chronic urticaria can affect all ages with a low prevalence in childhood. Correct treatment is important to avoid unnecessary adverse effects. **Objective:** To report a case of a child with chronic spontaneous urticaria (ECU) with adverse effects due to inadequate treatment. **Case description:** A boy, 8 years old, presented ECU lasting more than 6 weeks. He sought emergency medical care several times, and first generation antihistamines (anti H1) were prescribed in association with oral corticosteroids that were maintained for 4 months, evolving with side effects due to corticosteroid therapy. He was evaluated by an allergist and complementary exams showed adrenal suppression. He started treatment with second generation anti-H1 in a dose four times above the licensed dose, gradually reducing the corticosteroid and after 2 years, the patient has control of symptoms using standardized desloratadine. **Comments:** The use of second generation anti-H1 is the first choice in the treatment of chronic urticaria. In case of failure, the dose may even be quadrupled. If control does not occur, the third step is the addition of omalizumab for children over 12 years old. The fourth step is the inclusion of cyclosporine. The use of corticosteroids is restricted to short courses in exacerbations.

INTRODUÇÃO

A urticária é uma doença comum mediada por mastócitos, caracterizada pelo surgimento de pápulas eritematosas efêmeras de tamanho variável, com edema central, duração menor que 24 horas, associadas a prurido ou sensação de queimação. Pode estar associada a angioedema, que se caracteriza como um edema da derme e subcutâneo ou mucosas que pode durar até 72 horas.¹⁻³ A urticária, o angioedema ou ambos são definidos como crônicos quando duram mais de seis semanas.¹⁻³ A urticária pode ser classificada como espontânea (UCE), sem fatores desencadeantes identificados, ou induzível (UCInd), quando fatores desencadeantes são identificados, como o frio, o calor, a pressão e o atrito.¹⁻⁴ Não é possível identificar quando a urticária terá duração maior que seis semanas; até o momento não foram identificados marcadores para isso.³ A urticária crônica (UC) tem grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares.¹⁻³

A UC pode acometer todas as idades, inclusive lactentes, e é considerada menos prevalente na infância que nos adultos.¹⁻⁴ A incidência e a prevalência da urticária crônica (UC) na infância são baixas e variáveis conforme as populações estudadas. Em geral, a prevalência da UC na infância é inferior a 1%⁵ e sem diferença entre os gêneros.³ Um estudo italiano mostrou incidência de 0,6 a 2,1/1.000 crianças e prevalência entre 0,38 e 0,84%.⁶

O diagnóstico de UCE é clínico. Os exames complementares básicos que devem ser solicitados na investigação da UCE são o hemograma completo, a proteína C reativa (PCR) e a velocidade de hemossedimentação (VHS).

O tratamento tem como objetivo identificar possíveis causas desencadeantes e o controle completo dos sintomas. Segundo os consensos atuais, os anti-histamínicos na dose padrão são a primeira linha de tratamento. Os corticosteroides orais e tópicos não são usados como tratamento de rotina.¹ O tratamento correto é importante, a fim de evitar os efeitos adversos pelo uso prolongado dos corticosteroides.

Este texto tem por objetivo relatar o caso de uma criança com urticária crônica espontânea (UCE) e angioedema que apresentou efeitos adversos por tratamento inadequado.

DESCRIÇÃO DO CASO

Menino, oito anos, em outubro de 2017 iniciou quadro cutâneo recorrente de lesões pruriginosas,

evanescentes, com coloração avermelhada, de tamanhos variados, circunscritas por eritema reflexo, localizadas em face, tronco e membros com duração maior que seis semanas, associadas a edema labial e palpebral. Não apresentava lesões residuais. Negava infecções no período, associação com alimentos, uso de medicamentos ou piora com uso de anti-inflamatórios não hormonais. Negava história familiar de urticária e angioedema. Procurou atendimento médico em emergência várias vezes, sendo prescritos anti-histamínicos de primeira geração associados aos corticosteroides orais. Foi internado em três ocasiões. Desde então, manteve uso crônico de corticosteroide oral associado a anti-histamínico de primeira geração (betametasona + dexclorfeniramina).

Após quatro meses, evoluiu com fâcies cushingoide, giba de búfalo, hirsutismo, gordura centrípeta, estrias em membros inferiores e superiores, obesidade e alterações psicológicas. A responsável relatou várias faltas à escola e piora na qualidade de vida do paciente e da família, desde o início do quadro. Em fevereiro de 2018, iniciou acompanhamento em nosso serviço de alergia e apresentava Urticaria Activity Score (UAS): 2 (pápula 1, prurido 1, e UAS7 (UAS nos últimos sete dias) = 17 (pápulas 10, prurido 7). Realizou hemograma, PCR, VHS, EAS (elementos anormais de sedimentação) e exame parasitológico de fezes, cujos resultados foram normais. Não foram realizados testes de provocação para urticárias induzidas, pois o paciente não conseguiu interromper o uso do anti-histamínico por sete dias. A dose do anti-histamínico de segunda geração foi elevada para quatro vezes a dose licenciada (dicloridrato de cetirizina 40mg/dia).

Na consulta de reavaliação após duas semanas, o paciente não apresentou controle da doença (UAS7: 12 – pápulas 8, prurido 4), e foi adicionado montelucaste 5mg/dia ao esquema terapêutico. A redução gradual da corticoterapia foi mantida. Em quatro semanas, obteve controle da doença com UAS: 1 (pápulas 1; prurido 0), UAS7: 3 (pápulas 3, prurido 0). Após seis meses, foi retirado montelucaste, mantendo controle dos sintomas. O corticosteroide foi reduzido gradativamente e retirado completamente após 14 meses. Após nove meses, foi reduzida a dose de dicloridrato de cetirizina para 20mg/dia e posteriormente para 10mg/dia.

Após dois anos do início do tratamento com especialista, evoluiu com controle dos sintomas com desloratadina 5ml/dia, UAS: 0, UAS7: 0, e com a regressão das fâcies cushingoide, gordura centrípeta

(perda de peso, mantendo-se no percentil 50), giba de búfalo e alterações psicológicas. A troca da cetirizina pela desloratadina deveu-se ao custo do medicamento, não pela eficácia ou efeitos colaterais causados. Atualmente, mantém acompanhamento com alergista, pediatra e psicóloga, com boa qualidade de vida.

COMENTÁRIOS

O paciente usou anti-histamínicos de primeira geração na dose padrão, associados ao corticosteroide oral, e não obteve controle da doença. Na maioria dos casos de UCE, é necessário o uso de anti-histamínicos H1 de segunda geração, como cetirizina, desloratadina e fexofenadina, em doses superiores à padronizada. A associação com angioedema está relacionada a pior resposta ao tratamento com anti-histamínicos.¹ O paciente apresentava UCE com angioedema, sendo necessárias doses aumentadas dos anti-histamínicos de segunda geração para o controle do quadro.

Nos consensos anteriores, o montelucaste era associado a anti-histamínicos, mas atualmente foi retirado como opção terapêutica pelo baixo nível de evidência de sua eficácia.¹ Em casos refratários, pode ser usado o omalizumabe (que é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga a imunoglobulina E) na dose de 300mg, a cada quatro semanas como terceira opção, mas não está liberado para crianças menores de 12 anos na UCE. A ciclosporina é a quarta opção, sendo usada em pacientes que não responderam ao uso dos anti-histamínicos em doses quadruplicadas associados ao omalizumabe por seis meses.¹ Os corticosteroides orais podem ser usados em cursos curtos (no máximo 10 dias), nas crises de urticária e angioedema. Os corticosteroides tópicos não estão indicados no tratamento da urticária crônica. É fundamental que o pediatra inicie o tratamento adequado para as crianças e adolescentes com UCE, evitando o uso prolongado de corticosteroides, para que não ocorram efeitos colaterais como os apresentados neste caso, que interferiram na qualidade de vida do paciente e de seus familiares.

Aljebab F. et al. referem que o ganho de peso, o atraso no crescimento e as características cushingoides são os efeitos adversos mais frequentes dos corticosteroides orais.⁷ O pediatra deve estar atento a essas alterações, pois corticosteroides são amplamente utilizados na prática médica por suas propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias.⁷

Ensina et al. mostraram que a maioria dos pacientes pediátricos (84%) estava em uso de anti-histamínicos

para o tratamento da UCE, mas apenas 35% em doses licenciadas. Doses mais altas de anti-histamínicos (até 4 vezes) foram usadas por 52% dos pacientes pediátricos e por 55% dos adultos, controlando os sintomas em 35% e 14% dos pacientes, respectivamente.⁸ Nesse estudo, observou-se uma taxa de UCE refratária ao uso do anti-histamínico em altas doses de 23% na população pediátrica, tendo sido um paciente controlado com a adição do antileucotrieno, dois com uso de ciclosporina e um com omalizumabe.⁸ O paciente do caso relatado ficou controlado, quando adicionado o antileucotrieno à dose quadruplicada de anti-histamínico.

Na pediatria, os anti-histamínicos de primeira geração são usados em larga escala. Entretanto, seu uso deve ser evitado, por seus efeitos anticolinérgicos e sedativos no sistema nervoso central, como também interferência no aprendizado das crianças.¹ Sua prescrição só é recomendada, quando não houver disponibilidade de anti-histamínicos de segunda geração.

Harris et al., acompanhando 52 pacientes pediátricos, observaram duração mediana dos sintomas de 16 meses, sendo que 58% das crianças ficaram assintomáticas após seis meses ou mais, enquanto os 42% restantes continuaram com sintomas recorrentes, no entanto sem doença grave subjacente.⁹ O paciente relatado manteve urticária crônica por mais de dois anos, mas com diminuição da atividade da doença e redução da dose da medicação necessária para o controle. Estudos anteriores mostraram que a gravidade da doença parece ser um fator de risco para a persistência da UCE, e a taxa de recuperação parece ser melhor em meninos e crianças menores que 10 anos.¹⁰

Cornillier et al. realizaram revisão na qual encontraram cinco estudos em crianças menores de 12 anos com UCE em tratamento com anti-histamínicos de segunda geração (cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina ou rupatadina). Nesses estudos, observou-se remissão completa em 50 a 60% das crianças em dose única e 97,5% em dose quadruplicada.¹⁰ Os anti-histamínicos são considerados eficazes e seguros, mesmo em doses altas.¹⁰

Os medicamentos são responsáveis por alguns casos de UC em adultos e menos comuns na infância. Durante a história clínica, deve ser investigado o uso de medicações contínuas ou esporádicas, como analgésicos e anti-inflamatórios.⁴ O uso de anti-inflamatórios não esteroidais deve ser evitado nos pacientes com UCE, pois podem desencadear e até agravar as lesões em alguns casos.¹

A urticária aguda é comum na infância. A incidência cumulativa é estimada em torno de 3,5 a 8% nas crianças e 16 a 24% nos adolescentes. A causa mais comum é viral, seguida de alergia por alimentos e medicamentos. Porém, a urticária crônica tem prevalência baixa.¹⁰

O paciente apresentou angioedema associado. O angioedema é relatado entre 5 a 14% dos pacientes pediátricos com UCE.¹¹ Nos adultos, as taxas de angioedema são mais altas, variando de 33 a 67%, e, quando presente, é um importante fator de prognóstico para prever o curso da doença.¹²⁻¹⁴

Outros diagnósticos diferenciais devem ser descartados, como doenças autoinflamatórias, vasculite urticariforme, urticária por infecções virais, infecções parasitárias, entre outros. Os exames básicos realizados na investigação da urticária crônica são o hemograma completo, VHS e o PCR. Foi realizada investigação, com todos os exames com parâmetros dentro da normalidade. Deve-se lembrar que pacientes com urticária aguda não têm indicação de investigação laboratorial, tendendo a remissão a ser espontânea.

A urticária crônica espontânea pode estar associada à urticária crônica induzida, que se caracteriza pela presença de um fator desencadeante externo responsável pelo surgimento das lesões, de forma reprodutível. Neste subtipo encontram-se as urticárias físicas (dermografismo sintomático, urticária solar, urticária ao frio, ao calor, urticária por pressão tardia e urticária vibratória), urticária de contato, colinérgica e aquagênica. Na avaliação da UCInd, é importante identificar e caracterizar os desencadeantes e os limiares individuais; seu diagnóstico é baseado na história clínica e em testes de provocação, que devem ser padronizados e realizados por médicos treinados em ambiente hospitalar provido de material para emergência. A urticária ao calor é diagnosticada pela aplicação de estímulo quente na superfície volar do antebraço (cilindro de vidro cheio de água quente) durante cinco minutos, com um período de observação de 10 minutos. O teste é positivo, se, no local da aplicação do calor, houver o surgimento de uma urtiga. O teste do cubo de gelo para avaliar urticária ao frio consiste em colocar um cubo de gelo envolto em um saco sobre o antebraço durante cinco minutos, com um período de observação de 10 minutos. O teste é positivo, se, no local da aplicação do cubo de gelo, houver o surgimento de uma urtiga. O dermografismo pode ser confirmado por pressão exercida sobre a pele com um objeto de ponta romba, dermografômetro ou Frick Test®. O teste é considerado positivo, se pápula

pruriginosa estiver presente em até 10 minutos da provocação. A técnica de Warin consiste na provocação com o peso para avaliar urticária de pressão tardia.^{1,2}

Durante as consultas, foi avaliada a atividade da doença da urticária crônica espontânea através do UAS7, um sistema de pontuação simples e unificado, validado, baseado no número de urticárias e intensidade do prurido, documentados pelo paciente sete dias antes da consulta.¹ A variação da pontuação é de zero a 42.¹⁵ Quanto maior a pontuação, maior é a atividade da doença. Esse método é importante na comparação com o resultado de outros estudos e para mensurar a atividade da doença ao longo do tempo. Foi observado que, com a terapia instituída, o paciente apresentou redução da atividade da doença: na primeira medida o UAS7 foi 17 e na última, zero; com controle completo da doença.

Concluindo, o uso de anti-histamínicos de segunda geração é a primeira escolha no tratamento da urticária crônica, seguido do aumento da dose e posteriormente da adição de omalizumabe e ciclosporina, se necessário. Os corticosteroides orais devem ser evitados, com uso restrito às exacerbações. Desta forma, não ocorrerão efeitos colaterais pelo uso a médio e longo prazo, como relatado no caso.

REFERÊNCIAS

1. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393-1414.
2. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micalletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):88-101.
3. Caffarelli C, Paravati F, El Hachem M, et al. Management of chronic urticaria in children: a clinical guideline. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):101. Published 2019 Aug 15.
4. Mastrorilli C, Bernardini R, Liotti L, et al. Chronic urticaria and drug hypersensitivity in children. *Acta Biomed*. 2019;90(3-5):61-65. Published 2019 Jan 29.
5. Lee SJ, Ha EK, Jee HM, Lee KS, Lee SW, Kim MA, Kim DH, Jung YH, Sheen YH, Sung MS, Han MY. Prevalence and Risk Factors of Urticaria With a Focus on Chronic Urticaria in Children. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2017 May; 9(3):212-219.
6. Cantarutti A, Donù D, Visentin F, Borgia E, Scamarcia A, Cantarutti L, et al. Epidemiology of frequently occurring skin diseases in Italian children from 2006 to 2012: a retrospective. Population-Based Study *Pediatr Dermatol*. 2015; 32:668-78.
7. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170259. Published 2017 Jan 26.
8. Ensina LF, Bastos PGA, de Lacerda AE, de Araujo CA, Camello-Nunes I, Sole D. Comments on Balp et al. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(6):669-70.
9. Harris A, Twarog FJ, Geha RS. Chronic urticaria in childhood: natural course and etiology. *Ann Allergy*. 1983;51(2 Pt 1):161-165.

10. Cornillier H, Giraudeau B, Munck S, et al. Chronic spontaneous urticaria in children - a systematic review on interventions and comorbidities. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(3):303-310.
11. Balp MM, Weller K, Carboni V, Chirilov A, Papavassilis C, Severin T, et al. Prevalence and clinical characteristics of chronic spontaneous urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol*. 2018;29(6):630-6.
12. Sanchez-Borges M, Caballero-Fonseca F, Capriles-Hulett A, Gonzalez-Aveledo L, Maurer M. Factors linked to disease severity and time to remission in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(6):964-71.
13. Maurer M, Weller K, Bindslev-Jensen C, Gimenez-Arnau A, Bousquet PJ, Bousquet J, et al. Unmet clinical needs in chronic spontaneous urticaria. A GA(2)LEN task force report. *Allergy*. 2011;66(3):317-30.
14. Zuberbier T, Balke M, Worm M, Edenharter G, Maurer M. Epidemiology of urticaria: a representative cross-sectional population survey. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35(8):869-73.
15. Valle SOR, Dortas-Junior SD, Dias GAC, Motta AA, Falcao-Amaral CS, Martins EAPR, et al. Ferramentas para avaliação e acompanhamento da urticária crônica. *Arq Asm Alerg Imunol*. 2018;2(2):209-224.